Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. P. Gedigk

Vergleichende histologische und histochemische Untersuchungen am nicht infarzierten Myokardanteil beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinz-Gerd Zimmer
aus Tilsit

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. P. Gedigk

Vergleichende histologische und histochemische Untersuchungen am nicht infarzierten Myokardanteil beim experimentellen Herzinfarkt der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Heinz-Gerd Zimmer
aus Tilsit

Marburg 1968

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg/Lahn am 16.7.1968

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof.Dr.med.R.Siegert
Referent: Prof.Dr.med.P.Gedigk
Correferent: Priv.-Doz.Dr.med.G.Korb

Inhaltsverzeichnis:

Einleitung 1

Material und Methoden

I. Tierversuche 2
II. Histologische Untersuchungen 3
III. Histochemische Methoden 3

Lokalisation des Glykogens und der untersuchten Enzyme im normalen Herzmuskel der Ratte 11

Versuchsergebnisse

I. Infarktgebiet 13
II. Nicht infarzierter Myokardanteil des Infarktherzens 18

Diskussion

I. Zeitlicher Ablauf der histochemischen Veränderungen im nicht infarzierten Gebiet des Infarktherzens im Vergleich zum Kontrollherzen 23
II. Zeitlicher Vergleich der histochemischen Veränderungen im nicht infarzierten Teil des Infarktherzens mit den Befunden im Infarktgebiet 24
III. Ursachen für die histochemischen Veränderungen im nicht infarzierten Gebiet des Infarktherzens 26

Zusammenfassung 27

Tabellen 29

Photographien 31

Literatur 34

Einleitung:

Die histologischen und histochemischen Veränderungen,die im Bereich experimenteller Herzinfarkte auftreten,sind an verschiedenen Tieren,vor allem der Ratte,ausführlich untersucht worden.Im wesentlichen ergab sich dabei lichtmikroskopisch zunächst eine Dissoziation und verstärkte Eosinophilie der Muskelfasern sowie ein zunehmender nekrotischer Zerfall.Vom Infarktrand aus breiteten sich leukozytäre und histiozytäre Infiltrate zum Infarktzentrum hin aus,denen Wucherungen von Fibroblasten und Fibrozyten folgten,über die sich eine zellarme Narbe entwickelte.Histochemisch zeichnete sich das Infarktgebiet durch einen frühzeitigen Glykogenverlust und durch eine immer stärker werdende Abschwächung der vorgenommenen Enzymreaktionen aus, wobei die Dehydrogenasen besondere Beachtung fanden(WITTELS, REINER und FRANK,1959;KAUFMAN,GAVAN und HILL,1960;KLIONSKY, 1960;HECHT,KORB und DAVID,1961;SHNITKA und NACHLAS,1963; KORB:Habilitationsschrift,Marburg,1964;HECHT,1964;BAJUS und JASMIN,1964;).In der uns zur Verfügung stehenden Literatur fanden wir aber keine verwertbaren Angaben,die sich auf die histochemischen Veränderungen des nicht infarzierten Myokardanteils beziehen.Bei dieser Sachlage erschien es lohnenswert,nunmehr auch Untersuchungen an dem nicht infarzierten Teil des Myokards bei experimentellem Myokardinfarkt der Ratte anzustellen.

Im Vordergrund unserer Untersuchungen stand zunächst die Frage,ob sich im nicht infarzierten Myokardanteil überhaupt histochemische Veränderungen nachweisen lassen.Im positiven Fall interessierte der zeitliche Ablauf des Glykogengehaltes, der Enzymreaktionen und der p_H-Veränderungen im Vergleich zum normalen Herzmuskel einerseits und zum Infarktgebiet andererseits.

Material und Methoden:

I.Tierversuche:

Bei insgesamt 5o weiblichen,12o bis 18o g schweren Ratten, die 24 Stunden vor Versuchsbeginn bei normalem Trinkwasserangebot fasteten,wurde durch Unterbinden des Ramus descendens der Arteria coronaria sinistra ein Herzinfarkt erzeugt.Diese Arterie versorgt nach JOHNS und OLSON (1954) mit vier grossen Ästen den grössten Teil des linken Ventrikels.

Die Tiere wurden nach intraperitonealer Injektion von 1 ml/kg Nembutal(Phenobarbitalnatrium,Abbott) zwischen der 3. und 4. Rippe thorakotomiert.Nach Eröffnen des Perikards wurde die Herzspitze mit einer Pinzette angehoben,um das schnell schlagende Herz etwas zu immobilisieren und den unter dem Epikard liegenden Ramus descendens aufzusuchen. Direkt unterhalb des linken Herzohres wurde dieser Ast mit einem atraumatischen Faden unterbunden.Der Infarkt stellte sich sofort infolge der Abblassung des ischämischen Bezirkes dar.Nach Zurücklagerung des Herzens wurde der Thorax in zwei Schichten vernäht.Dabei wurde ein dünner Schlauch in die Thoraxhöhle eingelegt,der an die Wasserstrahlpumpe angeschlossen wurde,um den operativ entstandenen Pneumothorax zu beseitigen.

Postoperativ bekamen die Tiere 1 Stunde lang mit Sauerstoff angereicherte Luft.Je 3 Tiere wurden nach folgenden Zeiten getötet:1h,9o Min.,2h,4h,6h,8h,1oh,12h,24h,dann in 24-stündigem Abstand bis zu 6 Tagen.Zur Sicherung des Infarktes sowie zur Bestimmung seiner Lokalisation und Ausdehnung wurde den Tieren vor der Tötung 1 ml Acridinorange 1:1ooo in die Schenkelvene injiziert(KORB,KRUG und BECHTELSHEIMER, 1965).Im Fluorescenzmikroskop konnte der Infarkt dann als

dunkle Aussparung gegenüber dem gelblich fluorescierenden übrigen Myokard dargestellt werden.Als Kontrollen dienten normale Tiere,die ebenfalls narkotisiert worden waren und eine Acridinorangeinjektion erhalten hatten.

Versuchs- und Kontrolltier wurden zur gleichen Zeit in leichtem Ätherrausch getötet:Nach Thorakotomie wurden die Herzen beider Tiere exstirpiert und so schnell wie möglich in konstanter Anordnung auf dem Kryostattisch mit Kohlensäureschnee aufgefroren.Dann wurden 10μ dicke Kryostatschnitte angefertigt(Kryostat:System Dittes-Duspiva,Heidelberg).Diese Methode sicherte die gleiche Schnittdicke und die stets gleichbleibenden Bedingungen für die Behandlung des Infarktherzens und des Kontrollherzens.

Um die p_H-Veränderungen zu erfassen,wurde auf 40μ dicke, gerade auftauende,auf Objektträger aufgezogene Kryostatschnitte jeweils MERK's Spezialindikatorpapier p_H5,4-7,0 und p_H 6,4-8,0 gelegt (KRUG,1965).

II.Histologische Untersuchungen:

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung(HE) sowie die Sudan III/IV-Färbung wurden nach GEDIGK und TOTOVIĆ(1964) ausgeführt.

III.Histochemische Methoden:

1) Perjodsäure-Schiff-Reaktion(PAS-Reaktion):
Durch Einwirkung von Perjodsäure werden α-Glykolgruppen in Kohlenhydraten und kohlenhydrathaltigen Verbindungen unter der Spaltung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oxydiert.Die dabei entstehenden Aldehyde werden mit dem Schiffschen Reagens nachgewiesen:Mit basischem Fuchsin (Parafuchsin) wird eine rote bis rotviolette Additionsverbindung gebildet.

Nach GEDIGK (1952) erfasst die PAS-Reaktion neben Polysacchariden auch neutrale Mucopolysaccharide,Muco- und Glykoproteide,Glykolipide und ungesättigte Fettsäuren in Neutralfetten und Phospholipiden.Zur Identifizierung des Glykogens muss deshalb eine enzymatische Hydrolyse mit Diastase durchgeführt werden (GEDIGK und TOTOVIČ,1964).

Die Kryostatschnitte wurden mit 1oo%igem Alkohol 1 Stunde nachfixiert (nach Angaben von KLIONSKY,196o und SHNITKA und NACHLAS,1963) und celloidiniert (24%iges Celloidin in Äther-Alkohol zu gleichen Teilen),um einen Glykogenverlust im Wasser zu vermeiden.Anschliessend wurde die PAS-Reaktion nach McMANUS (s.GEDIGK und TOTOVIČ,1964) durchgeführt.

Zur enzymatischen Hydrolyse wurden die Schnitte 1 Stunde bei 37°C mit einer 1%igen,mit o,8% Kochsalz versetzten Diastase-Lösung inkubiert.Das p_H wurde mit o,1 M-Phosphatpuffer auf 6,8 eingestellt.

2) Succinodehydrogenase(SDH):
Die Succinodehydrogenase katalysiert die reversible Oxydation von Succinat zu Fumarat.Sie überträgt den Wasserstoff des Succinats auf Cytochrom b,das ihn an das Cytochromsystem weitergibt.Das ganze System wird auch als Succinooxydase bezeichnet;es ist fest an die Mitochondrien gebunden.In den Zellkernen tritt im allgemeinen keine Aktivität auf (DEANE,BARRNETT und SELIGMAN,196o a).

Das Prinzip der histochemischen Reaktion beruht darauf, dass durch die SDH des Gewebes aus dem zugegebenen Succinat Wasserstoff abgespalten und auf ein geeignetes,wasserlösliches Tetrazoliumsalz übertragen wird,wobei ein unlösliches,als Farbniederschlag sichtbares Formazan entsteht.

Als Tetrazoliumsalz wurde 2,2'-di-p-nitro-phenyl-5,5'-diphenyl-3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-biphenylen)ditetrazolium chlorid (Nitro-BT) verwendet,weil es nicht fettlöslich ist,nicht im Gewebe kristallisiert,erfolgreich mit dem Sauerstoff um die Elektronen konkurriert und eine intramitochondriale Präzipitation des Formazans ergibt.

Der histochemische Nachweis erfolgte nach der Methode von NACHLAS,TSOU,DE SOUZA,CHENG und SELIGMAN,1957 (s.PEARSE, 196o a):Das Inkubationsmedium besteht zu gleichen Teilen aus o,2 M Natriumsuccinat,das mit o,2 M Phosphatpuffer (p_H 7,6) versetzt wurde,und einer wässrigen Lösung von Nitro_BT (1 mg/ml).

1.Schnitte 1o Minuten bei 37°C in das Inkubationsmedium einstellen.
2.Kurzes Waschen in o,85%iger NaCl-Lösung.
3.Fixieren in 1o%iger Formol-Salz-Lösung 1o Minuten.
4.Spülen in 15%igem Alkohol 5 Minuten.
5.Eindecken in Glyceringelatine.

3) Cytochromoxydase(Cyt-ox):
Die Cytochromoxydase ist in den Mitochondrien lokalisiert (KARLSON,1961) und katalysiert die Endoxydation des Wasserstoffs durch molekularen Sauerstoff.Die oxydierte Cytochromoxydase wird durch Cytochrom c reduziert.Cytochrom c seinerseits kann neben dem indirekten Weg in vivo - über Cytochrom b und über Flavoproteine (Diaphorasen),welche Elektronen von den Pyridinnucleotidcoenzymen übertragen - auch in vitro auf direktem Weg durch bestimmte Phenole und Amine reduziert werden,von denen einige bei der Oxydation Pigmente bilden.Dementsprechend kann man die Aktivität der Cyt-ox indirekt durch den Nachweis der Oxydation dieser Substanzen erfassen.

Ein Substrat,das Cytochrom c reduziert und nach seiner Oxydation ein unlösliches und farbiges Molekül bildet,ist das Nadi-gemisch (Lösung von 1-Naphthol und N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin).Das entstehende Indophenolblau wird nur dann

gebildet,wenn die Cyt-ox als aktives Enzym vorliegt,d.h. wenn wieder oxydiertes Cytochrom c für die Reaktion zur Verfügung gestellt wird (DEANE,BARRNETT und SELIGMAN, 196o b).

Da die Indophenolblaureaktion für den histochemischen Nachweis viele Nachteile (Instabilität und Fettlöslichkeit des farbigen Reaktionsproduktes,Tendenz zur spontanen Oxydation im Reaktionsgemisch) aufwies,entwickelte BURSTONE (1959) eine neue Methode,bei der N-phenyl-p-phenylendiamin Cytochrom c reduziert und mit 1-hydroxy-2-naphthoesäure zu einem unlöslichen Farbstoff gekoppelt wird: (s.PEARSE,196o,b)

2o mg N-phenyl-p-phenylendiamin
2o mg 1-hydroxy-2-naphthoesäure
1 ml Äthanol
7o ml Aqua dest.
3o ml Tris-Puffer (o,2 M;p_H 7,4)

Schütteln und Filtrieren.

1.Inkubation bei Zimmertemperatur 1 Stunde.
2.Fixieren in 1%igem Cobaltacetat in 1o%igem Formalin 1 Stunde.
3.Waschen in Wasser.
4.Eindecken in Glyceringelatine.

Lactatdehydrogenase(LDH), α-Glycerophosphatdehydrogenase (α-Gly-P-DH) und Glucose-6-phosphatdehydrogenase(G-6-P-DH):

Bei diesen drei Enzymen handelt es sich im Gegensatz zu den eben dargestellten um Dehydrogenasen,die ein Coenzym benötigen.LDH und α-Gly-P-DH sind DPN-abhängig,G-6-P-DH TPN-abhängig.Die Funktion dieser Coenzyme besteht in der reversiblen Aufnahme des durch die Enzyme abgespaltenen Wasserstoffs.
Das für die histochemische Darstellung gemeinsame Prinzip liegt darin,dass der Inkubationslösung das entsprechende Substrat und das zugehörige Coenzym zu gesetzt werden.Das jeweilige Substrat wird von dem entsprechenden

Enzym im Gewebe dehydriert,der Wasserstoff auf DPN bzw. TPN übertragen.Die DPN- bzw.TPN-Diaphorasen übernehmen im Gewebe den Wasserstoff und die Elektronen von den reduzierten Coenzymen und übertragen sie auf das dem Inkubationsmedium zugesetzte Tetrazoliumsalz,in dieser Versuchsanordnung 2,2'-di-p-nitro-phenyl-5,5'-diphenyl-3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4-'biphenylen)ditetrazolium chlorid (Nitro-BT).Deswegen schlug NOVIKOFF (1963) vor, statt von Diaphorasen korrekter von "DPNH- und TPNH-Tetrazolium-Reduktasen" zu sprechen.

Der geschilderte Ablauf der histochemischen Reaktion ist nur dann möglich,wenn die Atmungskette blockiert wird, was durch NaCN bzw.NaN_3 geschieht.Der grösstmögliche Schutz der Mitochondrien und damit die optimale Lokalisation der Dehydrogenasen wird durch die Anwendung von Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumionen im Inkubationsmedium gewährleistet (PEARSE,196o c).Der physiologische p_H-Wert wird durch geeignete Pufferlösungen erreicht.

4) Lactatdehydrogenase (LDH):

Die LDH steht am Ende der Glykolysekette.Sie katalysiert die Reduktion der Brenztraubensäure zu Milchsäure und ist spezifisch auf l-Milchsäure eingestellt (LEUTHARDT, 1961 a).

Es wurde die Methode von HESS,SCARPELLI und PEARSE,1958 (s.Pearse 196o d) benutzt:

Na-Dl-Lactat,1,o M	o,1 ml
DPN, o,1 M	o,1 ml
NaCN, o,1 M	o,1 ml
$MgCl_2$, o,o5 M	o,1 ml
Phosphatpuffer, o,o6 M p_H 6,8-7,o	o,25ml
Nitro-BT,1mg/ml	o,25ml
Aqua dest.	ad 1,o ml
Polyvinylpyrrolidon	75 mg

1.Inkubation für 1 Stunde bei 37°C.
2.Fixieren in 1o%iger Formol-Salz-Lösung 1o Minuten.
3.Eindecken in Glyceringelatine.

5) α-Glycerophosphatdehydrogenase (α-Gly-P-DH):
Das eine,an die Mitochondrien gebundene Enzym (MEYERHOF-GREEN-Enzym) oxydiert α-Glycerophosphat zu Phosphodioxyaceton,das durch das andere,im Cytoplasma lokalisierte BARANOWSKI-Enzym wieder zu α-Glycerophosphat reduziert wird,wozu DPNH benötigt wird.Durch diesen Reaktionsablauf entsteht nach BÜCHER der α-Glycerophosphatcyclus, durch den Wasserstoff aus dem Cytoplasma in die Mitochondrien transportiert und der Atmungskette zugeführt wird (BÜCHER und KLINGENBERG,1958).Das α-Glycerophosphat spielt ausserdem eine Rolle bei der Fettsynthese.Es bildet mit Fettsäuren Glycerinester.

Zur histochemischen Darstellung des BARANOWSKI-Enzyms verwendeten wir die Methode von HESS,SCARPELLI und PEARSE, 1958 (s.PEARSE,196o,d),wobei α-Glycerophosphat zu Phosphodioxyaceton oxydiert wird:

DL-α-Glycerophosphat, 1,o M	o,1 ml
DPN, o,1 M	o,1 ml
NaCN, o,1 M	o,1 ml
$MgCl_2$, o,o5 M	o,1 ml
Tris-Puffer, o,2 M; p_H 6,8-7,o	o,25ml
Nitro-BT,1mg/ml	o,25ml
Aqua dest.	ad 1,o ml
Polyvinylpyrrolidon	75 mg

1.Inkubation für 1 Stunde bei 37°C.
2.Fixieren in 1o%iger Formol-Salz-Lösung 1o Minuten.
3.Eindecken in Glyceringelatine.

6) Glucose-6-phosphatdehydrogenase (G-6-P-DH):
Dieses Enzym katalysiert die von WARBURG 1931 entdeckte direkte Oxydation des Glucose-6-phosphats zu Gluconolacton. Diese Reaktion ist der erste Schritt im sog.Pentosephosphatcyclus (WARBURG-DICKENS-HORECKER-Schema).Die Bedeutung des Cyclus besteht darin,dass er reduziertes TPNH zur Verfügung stellt und die zur Synthese nötigen Pentosen beim Nucleotid- und Nucleinsäurenaufbau liefert.

Angewendet wurde die modifizierte Methode von NACHLAS, WALKER und SELIGMAN,1958 und von HESS,SCARPELLI und PEARSE,1958 (s.BARKA und ANDERSON,1963):

Glucose-6-phosphat, 1,o M	o,1 ml
TPN, 5mg/1 ml	o,1 ml
NaN_3, o,1 M	o,1 ml
$MgCl_2$, o,o5 M	o,1 ml
Tris-Puffer, o,2 M; p_H 6,8-7,o	o,25ml
Nitro-Bt, 4 mg/1 ml	o,25ml
Aqua dest.	o,1 ml

1.Inkubation für 1 Stunde bei 37°C.
2.Fixieren in 1o%iger Formol-Salz-Lösung 1o Minuten.
3.Eindecken in Glyceringelatine.

7) Alkalische Phosphatase (Alk.Phos.):
Die Phosphomonoesterasen spalten eine Vielfalt von organischen Phosphaten.Sie können auf Grund ihres p_H-Optimums in eine alkalische und eine saure Gruppe eingeteilt werden. Wahrscheinlich ist ihre Funktion unter physiologischen Bedingungen eher die Übertragung von Phosphat von einem Alkohol auf einen anderen.Die histochemische Darstellung beruht auf dem bei der Reaktion entstehenden Phosphat,das in Gegenwart von Calciumionen in Calciumphosphat umgewandelt wird (PEARSE,196o e).Nach Zusatz von Cobaltnitrat entsteht Cobaltphosphat,das durch Ammoniumsulfid in Cobaltsulfid überführt wird und als schwarzer Niederschlag ausfällt.

Die Schnitte wurden nach Lufttrocknung 1o Minuten in 4%igem Formol bei 4°C fixiert,1 bis 3 Mal abgespült und in der bei 37°C vorgewärmten Inkubationslösung 3 Stunden lang belassen.Die Inkubationslösung enthielt nach GOMORI (s.PEARSE,196o f):

2o ml 3%ige Na-β-Glycerophosphat-Lösung
2o ml 2%ige Veronal-Na-Lösung
1o ml Aqua dest.
4o ml 2%ige Calciumchlorid-Lösung
2 ml 5%ige Magnesiumsulfat-Lösung

Der p_H-Wert wurde auf 9,2 eingestellt.

Nach der Inkubation Waschen in Wasser.
2%ige Cobaltnitrat-Lösung 3 bis 5 Minuten.
Gründliches Waschen in Wasser.
Verdünnte Ammoniumsulfid-Lösung(etwa 1:1o) 2 Minuten.
Waschen in Wasser.
Aufsteigende Äthanolreihe.Xylol.
Eindecken in Eukitt.

8) Adenosintriphosphatase (ATP-ase):

Dieses Enzym ist verantwortlich für die Spaltung von energiereichem ATP in ADP und Phosphat unter Freisetzung von Energie.Im Muskel wird dieser Prozess für die Bereitstellung von Energie zur Kontraktion benutzt (LEUTHARDT, 1961 b).Die ATP-ase existiert in zwei verschiedenen Formen. Die eine ist eine Muskelmyosin-ATP-ase,deren p_H-Optimum bei 9 liegt und die durch Calciumionen aktiviert wird. Die andere kommt in den Sarkosomen (Mitochondrien) der Muskelfasern vor.Ihr p_H-Optimum liegt bei ungefähr 7.Sie wird durch Magnesiumionen aktiviert.Der histochemische Mechanismus gleicht dem der Alk.Phos.

Die Inkubationslösung nach PADYKULA und HERMAN (s.PEARSE, 196o g) enthielt:

Na-Barbiturat, o,1 M	1 ml
Calciumchlorid, o,18 M	o,5ml
Aqua dest.	1,5 ml
ATP	7,76mg

Der p_H-Wert wurde auf 9,4 mit o,1 M NaOH eingestellt, die Lösung mit Aqua dest. auf 5 ml aufgefüllt und filtriert.

1.Inkubation bei 37°C 3o Minuten.
2.Waschen in 1%igem Calciumchlorid.
3.2%iges Cobaltchlorid 3 Minuten.
4.Waschen in Aqua dest.
5.Gelöstes Ammoniumsulfid 5 Minuten.
6.Waschen in Wasser.
7.Aufsteigende Alkoholreihe.Xylol.
8.Eindecken in Eukitt.

Bei allen Enzymreaktionen wurden Kontrollen durchgeführt, indem die Schnitte entweder ohne Substrat inkubiert oder vor der Inkubation 1 Stunde bei 1oo°C inaktiviert wurden.

Zusammenstellung der verwendeten Abkürzungen:

Lichtmikroskopisch = LM
Histochemisch = HI
Infarktherz = IH
Kontrollherz = KH
Infarktgebiet = I
Nicht infarzierter Myokardanteil des Infarkherzens = NI
Hämatoxylin-Eosin-Färbung = HE
Perjodsäure-Schiff-Reaktion = PAS-Reaktion
Succinodehydrogenase = SDH
Cytochromoxydase = Cyt-ox
Lactatdehydrogenase = LDH
α-Glycerophosphatdehydrogenase = α-Gly-P-DH
Glucose-6-phosphatdehydrogenase = G-6-P-DH
Alkalische Phosphatase = Alk.Phos.
Adenosintriphosphat = ATP
Adenosindiphosphat = ADP
Adenosintriphosphatase = ATP-ase

Lokalisation des Glykogens und der untersuchten Enzyme im normalen Herzmuskel der Ratte:

Glykogen:
Bei der PAS-Reaktion tritt eine rosa-rote Farbe in feinpartikulärer oder netziger Form auf,die nach Diastasebehandlung nicht mehr zu sehen ist.Neben der Sarkoplasmaanfärbung kommt auch gelegentlich eine perinucleäre Aggregation von feinen Partikeln vor.

SDH:
Die blauen Formazanniederschläge sind in dicht aufeinandergereihten Körnchen,die Mitochondrien entsprechen,lokalisiert. Sie liegen zwischen den Muskelfibrillen und einzeln oder in kleinen Gruppen dicht unter dem Sarkolemm und in der Umgebung der Kerne.Die Kerne der Herzmuskelfasern und die

Glanzstreifen bleiben ausgespart.

Cyt-ox:
Die braunen Farbpartikel entsprechen in Form und Grösse den Mitochondrien.Sie zeigen die gleiche Lokalisation wie bei der SDH-Reaktion.Die Kerne werden nicht gefärbt.

G-6-P-DH:
Die blauen Formazangranula sind regelmässig aneinandergereiht und zwischen den Muskelfibrillen in feingranulärer Form verteilt.Eine Zuordnung zu bestimmten Zellstrukturen kann nicht getroffen werden.Die Kerne sind nicht gefärbt.

LDH:
Hier sind die Formazanniederschläge in den Muskelfasern zwischen den Myofibrillen ohne eine genaue Beziehung zu definierten Strukturen lokalisiert.Ihre Grösse schwankt beträchtlich.Die Form der Partikel variiert von feingranulär bis plump-oval.Die Kerne bleiben ungefärbt.

α-Gly-P-DH:
Die blauen Formazanprodukte sind feingranulär bis oval. Sie entsprechen weitgehend in Form und Grösse denen bei der LDH-Reaktion,wobei wiederum eine exakte Lokalisation nicht möglich ist.

Alk.Phos.:
Hier stellen sich Gefäss- und Kapillarwände sowie Endothelzellen diffus grauschwarz dar,während die Muskelfasern keine Anfärbung zeigen.

ATP-ase:
Die schwarzen Farbniederschläge sind diffus über die Myofibrillen verteilt.

Ergebnisse:
(s.Tabelle I und II)

I.Infarktgebiet:

a)Lichtmikroskopisch (LM):

2 Stunden nach Unterbindung waren bei der HE-Färbung im Ischämiebereich ein interstitielles Ödem und eine Dissoziation der Muskelfasern zu erkennen,deren Eosinophilie etwas vermindert erschien.

Nach 4 Stunden Infarktdauer zeigten umschriebene Muskelfasergruppen in der Infarktperipherie eine vermehrte Eosinophilie,die in den nächsten Stunden zunahm und sich über den ganzen Infarktbereich ausbreitete.Zu diesem Zeitpunkt liess sich mit der Sudan III/IV-Färbung im Grenzgebiet zwischen dem Infarkt und der erhaltenen Muskulatur eine feintropfige Verfettung der Muskelzellen feststellen.

Nach 6 Stunden war die gesteigerte Eosinophilie der Muskelfasern im ganzen Infarktbereich nachweisbar.Während in den peripheren Infarktanteilen homogene oder schollig umgewandelte Muskelzellen mit zerfallenden oder pyknotischen Zellkernen das Bild beherrschten,fand man in den zentral gelegenen Muskelzellen noch eine erhaltene Querstreifung. An den Infarkträndern traten an einigen Stellen kleine leukozytäre Infiltrate auf.Bei der Sudan III/IV-Färbung erkannte man nun auch vereinzelt in den über dem Infarkt angeordneten subendokardialen Muskelzellen eine feintropfige Verfettung.

Nach 8 bis 12 Stunden Infarktdauer hatten Dichte und Ausdehnung der leukozytären Infiltrate zugenommen.Daneben

bemerkte man Ansammlungen histiozytärer Zellelemente. Jetzt wiesen auch die Muskelzellen in den Infarktzentren eine Verdichtung und eine Verklumpung des Sarkoplasmas sowie eine Pyknose und Karyolyse der Kerne auf.Die feintropfige Verfettung in der Grenzzone zwischen dem Infarkt und den nicht vom Infarkt betroffenen Muskelfasern und in den subendokardialen Schichten hatte zugenommen.

Nach 2 Tagen waren Wucherungen von Fibroblasten zu beobachten,die von den Infarkträndern zum Infarktzentrum hin vordrangen,während die Zahl der Leukozyten abgenommen hatte. Die Verfettung in den Infarktrandzonen bestand weiterhin.

Nach 3 bis 4 Tagen Infarktdauer waren an der Peripherie des Infarktes die nekrotischen Muskelfasern in weiten Abschnitten bereits beseitigt.Die dichten Ansammlungen von Fibroblasten hatten sich weiter zum Infarktzentrum hin ausgedehnt.

Nach 5 und 6 Tagen war das gesamte Infarktgebiet fast vollständig mit Fibroblasten durchsetzt.

b)Histochemisch (HI):

1 bis 6 Stunden nach Ligatur des Ramus descendens:

Nach 1 Stunde war im ischämischen Bereich,dessen Lokalisation durch die Acridinorange-Fluorochromierung und die p_H-Messung (s.S.3) festgelegt war,ein auffallend fleckförmiger Schwund der PAS-Reaktion festzustellen in Form einer Abnahme der normalen feinpartikulären oder netzartig verteilten Farbintensität.Nur die Gefässwände und die subendokardialen und subepikardialen Zonen wiesen keinen Farbabfall auf.Zu dieser Zeit zeigten sich keine quantitativen oder qualitativen Veränderungen der durchgeführten Enzymreaktionen.Der p_H-Wert war im Infarktbereich auf 6,o abgefallen.

Nach 2 Stunden breiteten sich bei der PAS-Reaktion die schwächer gefärbten Bezirke weiter aus und konfluierten. Bei der SDH-Reaktion beobachtete man eine geringe Abnahme der Farbintensität der blauen feingranulären Formazanniederschläge.Auch die blauen grobkörnigen bis ovalen Farbprodukte bei der LDH-Reaktion waren weniger kräftig als im Kontrollherzen und im nicht infarzierten Myokardgewebe. Die übrigen Enzymreaktionen (Cyt-ox,G-6-P-DH, α-Gly-P-DH, Alk.Phos. und ATP-ase) liessen keine Veränderungen erkennen. - Das p_H war im Infarktzentrum immer noch sauer, während der Randbereich ein p_H von 7,o-7,2 aufwies.

Nach 4 Stunden war die Abschwächung der PAS-Reaktion im Infarktgebiet weiter fortgeschritten.Neben der schon bestehenden geringen Abnahme der Farbintensität bei der SDH- und der LDH-Reaktion war nun auch ein geringer beginnender Intensitätsabfall der schwarzen Niederschläge bei der ATP-ase-Reaktion in den Muskelfasern und bei der Alk.Phos.-Reaktion in den Kapillaren zu erkennen.Die Formazangranula bei der Cyt-ox-,G-6-P-DH- und der α-Gly-P-DH-Reaktion wiesenkeine Veränderungen gegenüber dem Kontrollherzen auf. - Der p_H-Wert wurde jetzt allenthalben mit 7,o-7,2 bestimmt.

Nach 6 Stunden war der Infarktbezirk PAS-negativ.Die abgeschwächte Farbintensität bei der SDH-,LDH- und Alk.Phos.-Reaktion war wie bei der vorhergehenden Zeit zu beobachten, während die Farbstärke der ATP-ase-Reaktion weiter abgenommen hatte.Jetzt waren auch die feingranulären blauen Formazanniederschläge bei der G-6-P-DH-Reaktion und die etwas gröberen blauen Farbprodukte bei der α-Gly-P-DH-Reaktion in ihrer Intensität gering gegenüber dem normalen Rattenherzen und auch gegenüber dem nicht infarzierten Myokard verringert.Die feinen braunen Farbgranula bei der Cyt-ox-Reaktion zeigten keine Änderung. - Das p_H betrug 7,o-7,2.

8 bis 12 Stunden nach Eintritt des Infarktes:

Nach 8 Stunden Infarktdauer war die PAS-Reaktion weiterhin negativ.Bei der SDH-Reaktion und der G-6-P-DH-Reaktion fand sich eine noch weiter zunehmende Abschwächung der Farbstärke,während die LDH-, α-Gly-P-DH-,Alk.Phos.- und ATP-ase-Reaktionen die gleiche Farbquantität wie nach 6 Stunden aufwiesen.Bei der Cyt-ox-Reaktion war immer noch keine Veränderung festzustellen. - Das p_H wurde mit 7,2-7,5 bestimmt.

1o Stunden nach Unterbindung war das Infarktgebiet immer noch PAS-negativ.Jetzt wiesen auch die braunen feingranulären Farbpartikel bei der Cyt-ox-Reaktion eine geringe Intensitätsabnahme auf.Die α-Gly-P-DH- und Alk.Phos.-Reaktionen schwächten sich erheblich ab.Bei den anderen Reaktionen konnte gegenüber der vorhergehenden Zeit keine Änderung festgestellt werden. - Der p_H-Wert betrug 7,5-7,7.

Nach 12 Stunden fiel die PAS-Reaktion wiederum negativ aus. Die Alk.Phos. war kaum noch nachzuweisen.Die Reaktionsstärke für die α-Gly-P-DH schwächte sich sehr stark,die der LDH erheblich ab,während die übrigen (SDH,Cyt-ox, G-6-P-DH,ATP-ase) keine weitergehende Abnahme erkennen liessen. - Der p_H-Wert lag bei 7,7.

1 bis 6 Tage Infarktdauer:

Nach 24 Stunden trat wieder eine schwach positive PAS-Reaktion in den verklumpten Muskelfasern der äusseren Randzone des Infarktgebietes auf,die vor allem auch nach Diastasevorbehandlung weiterbestand.Nun fielen die Nachweismethoden für die SDH und α-Gly-P-DH negativ aus.Die Alk. Phos.-Reaktion war wiederum sehr schwach erkennbar.Die Die braunen Farbniederschläge bei der Cyt-ox hatten erheblich an Intensität verloren.Die übrigen Reaktionen

(LDH,G-6-P-DH,ATP-ase) waren in ihrer Intensität gegenüber 12 Stunden nicht weiter abgeschwächt. - Das p_H betrug 7,5-7,7.

Nach 2 Tagen war die PAS-positive,mit Diastase nicht beeinflussbare Farbreaktion in der zerfallenden Muskulatur des gesamten Infarktgebietes intensiver geworden.Eine Alk. Phos.- und eine ATP-ase-Reaktion waren nun nicht mehr nachzuweisen.Wie nach 24 Stunden war bei der SDH- und der ∝-Gly-P-DH-Reaktion keine Anfärbung mehr festzustellen.Bei den Farbintensitäten der Cyt-ox-,LDH- und G-6-P-DH-Reaktionen bemerkte man im Infarktgebiet im Vergleich zu 12 und 24 Stunden keine Änderung. - Das p_H war 7,2-7,5.

Nach 3 Tagen hatte die Intensität der PAS-positiven Farbreaktion in den nekrotischen Muskelfasern des gesamten Infarktbereiches noch zugenommen.Jetzt erkannte man auch bei den Cyt-ox-,LDH- und G-6-P-DH-Reaktionen keine Anfärbung mehr,sodass alle vorgenommenen Enzymreaktionen in dem nekrotischen Myokardbereich negativ ausfielen.Lediglich in den Fibroblasten liess sich eine ∝-Gly-P-DH-,LDH- und G-6-P-DH-Aktivität demonstrieren. - Das p_H betrug 7,2-7,5.

Nach 4,5 und 6 Tagen fand sich im Infarkt nach wie vor eine PAS-positive,durch Diastase nicht beeinflussbare Substanz, deren Menge konstant blieb.Alle angewendeten Enzymreaktionen fielen zu diesen Zeiten in den nekrotischen Muskelfasern negativ aus,während die Fibroblasten eine ∝-Gly-P-DH-,LDH- und G-6-P-DH-Aktivität aufwiesen. - Nach 4 Tagen wurde ein p_H von 7,5,nach 5 und 6 Tagen ein p_H von 7,2 gemessen.

II.Nicht infarzierter Myokardanteil des Infarktherzens:

1 bis 6 Stunden nach Ligatur des Ramus descendens:

a)LM:
Bei der HE-Färbung zeigten sich in diesem Zeitabschnitt keine Veränderungen im nicht infarzierten Teil gegenüber dem Kontrollherzen.Mit der Sudan III/IV-Färbung war nach 3 bis 4 Stunden eine feintropfige Verfettung in der Umgebung des Infarktes zu erkennen,die in den folgenden Zeiten gering zunahm.

b)HI:
Nach 1 Stunde Infarktdauer war der nicht vom Infarkt betroffene Bereich bei der PAS-Reaktion ebenso intensiv gefärbt wie das Kontrollherz.

Nach 9o Minuten hatte sich die Farbintensität bei der PAS-Reaktion im nicht infarzierten Myokard gering verstärkt. Die Stärke der Enzymreaktionen(SDH,Cyt-ox,LDH,G-6-P-DH, α-Gly-P-DH,Alk.Phos. und ATP-ase) zeigte keine Veränderungen gegenüber den Kontrollherzen. - Der p_H-Wert betrug 6,4 im nicht infarzierten Teil und etwa 6,6 im normalen Rattenherzen.

Nach 2 Stunden war weiterhin eine geringe,aber wechselnde Verstärkung der PAS-Reaktion feststellbar,die nach einer Diastasevorbehandlung schwand.Die Farbintensitäten bei den vorgenommenen Enzymreaktionen unterschieden sich nicht von denen im Kontrollherzen(KH). - Das p_H betrug 6,o gegenüber 6,6 im KH.

Nach 4-stündiger Unterbindung war die PAS-Reaktion im nicht infarzierten Bereich des IH und im KH gleich stark. Auch die Enzymreaktionen wiesen keine Veränderungen quantitativer oder qualitativer Art auf. - Die Messung des

p_H-Wertes ergab 6,2 bei 6,6 im KH.

Nach 6 Stunden wechselten bei der PAS-Reaktion im nicht infarzierten Gebiet des IH blasser gefärbte streifenförmige Zonen mit streifen- bis fleckförmigen erheblichen Verstärkungen der Farbintensität ab,die nach Diastasevorbehandlung nicht mehr nachzuweisen waren.Die Farbintensitäten bei den Enzymreaktionen waren in Quantität und Qualität die gleichen wie die im KH. - Der p_H-Wert betrug 6,5, im Vergleichsherzen 6,6.

8 bis 12 Stunden nach Eintritt des Infarktes:

a)LM:
Während dieser Zeit waren im HE-Präparat keine Veränderungen im nicht infarzierten Gebiet gegenüber der Kontrolle nachzuweisen.Bei der Sudan III/IV-Färbung hatte die feintropfige Verfettung in der Umgebung des Infarktes zugenommen;diese Verfettungszone breitete sich in die angrenzende Muskulatur aus.

b)HI:

Nach 8 Stunden war die PAS-Reaktion streifenförmig gegenüber dem KH verstärkt.Nach einer Diastasebehandlung und anschliessender PAS-Reaktion konnte keine Farbreaktion mehr festgestellt werden.Die blauen Formazangranula bei der α-Gly-P-DH-Reaktion waren erstmals gegenüber denen im KH grösser und intensiver gefärbt.Die übrigen Enzymreaktionen (SDH,Cyt-ox,LDH,G-6-P-DH,Alk.Phos. und ATP-ase) wiesen keine Veränderungen auf. - Der p_H-Wert betrug zu dieser Zeit 6,o gegenüber 6,6 im KH.

Nach 1o Stunden Infarktdauer war bei der PAS-Reaktion die gleiche,sehr starke Farbsteigerung wie nach 8 Stunden

im nicht infarzierten Myokardgewebe zu sehen.Die verstärkte PAS-Reaktion war nun in dem grössten Teil des nicht infarzierten Gewebes zu erkennen (Abb.1).Daneben bestanden schmale streifenförmige Zonen,die blasser angefärbt waren. Die blauen Formazangranula der α-Gly-P-DH-Reaktion waren sehr viel intensiver als die im KH (Abb.2).Auch die Formazanniederschläge bei der LDH-Reaktion (Abb.3) und bei der G-6-P-DH-Reaktion zeigten von diesem Zeitpunkt an eine erhebliche Intensitätssteigerung im Vergleich zum normalen Rattenherzen.Die Reaktionen der übrigen Nachweismethoden (SDH,Cyt-ox,Alk.Phos.,ATP-ase) wiesen keine Veränderungen auf. - Die Messung des p_H-Wertes ergab 6,3 gegenüber etwa 6,6 im Vergleichsherzen.

Nach 12 Stunden war die Farbintensität bei der PAS-Reaktion gegenüber dem vorhergehenden Versuchsstadium abgefallen, sie lag aber noch erheblich über den Werten bei den Kontrolltieren.Die blaue Farbe der Formazangranula der α-Gly-P-DH-Reaktion war von der gleichen,sehr starken Intensität wie beim 1o-Stunden-Tier;die Farbstärke der LDH- und der G-6-P-DH-Reaktion hatte weiter sehr stark zugenommen.Die Reaktionen für die SDH,Cyt-ox,Alk.Phos. und ATP-ase liessen keine Veränderungen gegenüber den Kontrolltieren erkennen. - Das p_H betrug 6,4 gegenüber 6,6 als Vergleichswert.

1 bis 6 Tage Infarktdauer:

a)LM:

Bei der HE-Färbung ergaben sich keine Veränderungen im nicht infarzierten Teil.Mit der Sudan III/IV-Färbung liess sich nach wie vor eine feintropfige Verfettung in der Umgebung des Infarktes nachweisen.

b)HI:

24 Stunden nach Infarktbeginn war die PAS-Reaktion wieder ebenso stark wie im KH.Die Formazangranula der G-6-P-DH-

Reaktion traten immer noch sehr verstärkt auf.Die Farbstärke der LDH- und der ∝-Gly-P-DH-Reaktion verlor dagegen an Intensität;sie lag aber noch erheblich über der des KH.Bei den SDH-,Cyt-ox-,Alk.Phos.- und ATP-ase-Reaktionen lagen nach wie vor keine Unterschiede zu den Kontrolltieren vor. - Das p_H betrug 6,4 bei einem p_H von 6,6 im KH.

Nach 2 Tagen Infarktdauer fiel die Farbstärke der PAS-Reaktion im nicht infarzierten Teil des IH schnell unter die des KH.Nur die Gefässwände waren schwach gefärbt, manchmal auch ein schmaler,sie umgebender Muskelbezirk. Die Farbintensität der Formazangranula der G-6-P-DH-Reaktion schwächte sich jetzt geringgradig ab.Die LDH-Reaktion besass die gleiche Stärke wie im KH,während die ∝-Gly-P-DH-Reaktion wie nach 24 Stunden erheblich intensiver war als im KH.Keine Änderungen beobachtete man bei den SDH-, Cyt-ox-,Alk.Phos.- und ATP-ase-nachweismethoden. - Die Messung des p_H ergab 6,2 gegenüber 6,6 im Vergleichsherzen.

Nach 3 Tagen war die PAS-Reaktion im nicht infarzierten Myokardanteil stark abgeschwächt.Die Formazangranula der LDH-Reaktion liessen eine erheblich stärkere Intensität als im KH erkennen.Bei den G-6-P-DH- und ∝-Gly-P-DH-Reaktionen beobachtete man jetzt wieder eine sehr starke Intensitätssteigerung.Die Farbniederschläge bei den übrigen Reaktionen blieben in ihrer Intensität weiterhin konstant. - Der p_H-Wert betrug 6,4 gegenüber dem Kontrollwert von 6,6.

Nach 4 Tagen fiel die PAS-Reaktion immer noch sehr schwach aus.Die Farbstärke der Formazangranula bei der LDH-Reaktion war die gleiche wie im Kontrollherzen.Die Intensität der ∝-Gly-P-DH-Reaktion fiel etwas ab;sie übertraf aber die Farbstärke im KH immer noch erheblich.Die G-6-P-DH-Reaktion

zeigte nach wie vor eine sehr starke Intensitätssteigerung im Vergleich zu den Kontrolltieren.Bei den anderen Enzymreaktionen (SDH,Cyt-ox,Alk.Phos. und ATP-ase) waren wiederum keine Veränderungen festzustellen. - Im nicht infarzierten Teil wurde ein p_H von 6,o,im normalen Vergleichsherzen ein p_H von 6,6 bestimmt.

Nach 5 Tagen erreichte die Farbstärke bei der PAS-Reaktion wieder fast die des Kontrollherzens.Die Reaktionen der LDH (Abb.4) und der α-Gly-P-DH lagen erheblich, die Farbintensität der G-6-P-DH (Abb.5) lag sehr hoch über dem Vergleichswert.Die übrigen Enzymreaktionen blieben weiter konstant. - Der p_H-Wert betrug im nicht vom Infarkt betroffenen Bezirk 6,4,im KH 6,6.

Nach 6 Tagen fiel die PAS-Reaktion im nicht infarzierten Myokard ebenso stark wie im KH aus.Die Intensität der Farbgranula erreichte bei der G-6-P-DH und bei der α-Gly-P-DH-Reaktion die Werte der Kontrolltiere,während die Farbstärke der LDH-Reaktion noch erheblich über dem Kontrollwert lag.Auch jetzt waren die übrigen Enzymreaktionen (SDH,Cyt-ox,Alk.Phos. und ATP-ase) unverändert. - Der p_H-Wert betrug 6,5.

Diskussion:

Die lichtmikroskopischen und histochemischen Befunde im Infarktbereich stimmen weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen überein (KAUFMAN,GAVAN und HILL,1959;HECHT, KORB und DAVID,1961;KORB:Habilitationsschrift,Marburg,1964; HECHT,1964;BAJUS und JASMIN,1964) und erbrachten keine neuen Gesichtspunkte.Somit erübrigt sich ein Vergleich der Veränderungen des Infarktbereiches mit denen im KH.
Im Vordergrund der Untersuchungen stand vielmehr das Verhalten des nicht vom Infarkt betroffenen Myokardanteiles: Dabei zeigte es sich,dass im nicht infarzierten Myokardbereich ausser einer geringen feintropfigen Verfettung in der Umgebung des Infarktes lichtmikroskopisch sonst keine weiteren Veränderungen zu beobachten waren,histochemisch jedoch bei einem Vergleich mit dem KH Änderungen des Glykogengehaltes,des p_H-Wertes und der Enzymreaktionen für die α-Gly-P-DH,LDH sowie die G-6-P-DH auftraten.Die übrigen Enzymnachweise (SDH,Cyt-ox,Alk.Phos. und ATP-ase) wiesen keine Abweichungen auf,sodass sie nicht weiter diskutiert werden sollen.

I.Zeitlicher Ablauf der histochemischen Veränderungen im nicht infarzierten Gebiet des IH im Vergleich zum KH:

1 bis 6 Stunden nach Infarktbeginn:

Nach 9o Minuten war mit der PAS-Reaktion erstmals ein gering vermehrter Glykogengehalt im nicht infarzierten Bereich des IH gegenüber dem KH festzustellen,der nach 2 Stunden fortbestand und nach einem kurzfristigen Abfall nach 4 Stunden von der 6.Stunde an wieder erheblich anstieg. Während dieser Zeit ergaben sich keine Unterschiede der

histochemischen Enzymreaktionen.Das p_H war gegenüber der Kontrolle geringgradig abgefallen (6,o-6,5 bei 6,6 im KH).

8 bis 12 Stunden nach Eintritt des Infarktes:
Nach 8 Stunden war das Glykogen im nicht infarzierten Teil weiter vermehrt.Zu dieser Zeit wies erstmals die ∝-Gly-P-DH-Reaktion eine Verstärkung auf.

Nach 1o Stunden blieb der erhöhte Glykogengehalt bestehen. Die Intensität der ∝-Gly-P-DH-Reaktion hatte noch weiter zugenommen,während jetzt auch die Nachweise der LDH und der G-6-P-DH gegenüber dem KH erheblich verstärkt ausfielen.

Nach 12 Stunden war das Glykogen im nicht infarzierten Bereich etwas vermindert,lag aber immer noch über dem Niveau des KH.Bei den ∝-Gly-P-DH-,LDH- und G-6-P-DH-Reaktionen konnte eine noch weiter zunehmende Aktivitätssteigerung festgestellt werden. - Der p_H-Wert wurde in diesem Zeitraum ebenfalls erniedrigt gefunden (6,o-6,4 bei 6,6 im KH).

1 bis 6 Tage Infarktdauer:
Während dieser Zeit fiel der Glykogengehalt nach 24 Stunden auf das Niveau des KH ab,war nach 2 bis 4 Tagen hochgradig vermindert und erreichte nach 5 und 6 Tagen wieder den Kontrollwert.Die Enzymnachweise für die ∝-Gly-P-DH,LDH und G-6-P-DH waren,wenn auch inkonstant,gegenüber dem KH verstärkt. - Das p_H war noch immer erniedrigt im Vergleich zum KH (6,2-6,4 gegenüber 6,6 im KH).

II.Zeitlicher Vergleich der histochemischen Veränderungen im nicht infarzierten Teil des IH mit den Befunden im Infarktgebiet:
In dem Zeitraum von 1 bis 6 Stunden nach Infarktbeginn zeigte der Glykogengehalt im nicht infarzierten Myokardanteil und im Infarktgebiet ein entgegengesetztes Verhalten:

Im Infarktgebiet trat bereits nach 1 Stunde ein Glykogenschwund ein.Im nicht infarzierten Gebiet war ein nach 9o Minuten beginnender geringer,wenn auch nicht kontinuierlicher Glykogenanstieg zu verzeichnen.Während im Infarktgebiet eine Intensitätsabnahme bei den Enzymreaktionen - die Cyt-ox ausgenommen - auftrat,war die Intensität bei allen Enzymreaktionen im nicht infarzierten Gebiet im Vergleich mit dem KH konstant.

Während der Zeit von 8 bis 12 Stunden nach Beginn des Infarktes fiel der unterschiedliche Glykogengehalt besonders deutlich auf:Das Infarktgebiet war gekennzeichnet durch einen kompletten Glykogenschwund,während der nicht infarzierte Teil eine starke Glykogenvermehrung aufwies.Auch die Enzymreaktionen zeigten ein entgegengesetztes Verhalten:Im Infarktgebiet fiel die Farbintensität bei allen ausgeführten Enzymreaktionen deutlich ab,während sie bei einigen im nicht infarzierten Teil zunahm (α-Gly-P-DH nach 8 Stunden, LDH und G-6-P-DH nach 1o Stunden).Die übrigen (SDH,Cyt-ox, Alk.Phos. und ATP-ase) blieben im nicht infarzierten Gebiet des IH konstant.

Nach 1 bis 6 Tagen Infarktdauer trat im Infarktgebiet eine PAS-positive,mit Diastase nicht angreifbare Substanz auf, bei der es sich somit nicht um Glykogen handelte.Im nicht infarzierten Teil fiel das Glykogen unter das Niveau des KH,erreichte es aber wieder nach 5 und 6 Tagen.Enzymhistochemisch war das Infarktgebiet durch den vollständigen Verlust aller ausgeführten Reaktionen nach 3 Tagen gekennzeichnet.Der nicht infarzierte Myokardanteil fiel durch eine stärkere,in ihrer Intensität schwankende Aktivität der α-Gly-P-DH,LDH und G-6-P-DH auf,während die Intensitäten der SDH,Cyt-ox,Alk.Phos und ATP-ase-Reaktionen mit denen des KH übereinstimmten.

III.Ursachen für die histochemischen Veränderungen im nicht infarzierten Gebiet des IH:

Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigten,ergaben sich in dem bei der HE-Färbung völlig unauffälligen nicht infarzierten Myokardanteil des IH eine Reihe von histochemischen Veränderungen,die in der uns zur Verfügung stehenden Literatur nicht beschrieben sind.Anscheinend ist der nicht vom Infarkt betroffene Bereich bisher zu wenig beachtet worden, worauf schon HAUSS (1964) hinwies.Bisher wurden lediglich von LAMPRECHT und HOCKERTS (1959) biochemische Untersuchungen bei der experimentell erzeugten akuten und chronischen Herzinsuffizienz des Hundes durchgeführt,die eine starke Erhöhung der ∝-Gly-P-DH im nicht infarzierten Teil des IH ergaben,ein Befund,der in guter Übereinstimmung mit der von uns histochemisch nachgewiesenen Aktivitätssteigerung dieses Enzyms steht.Interessanterweise konnten HOCHREIN und NAGANO einen Anstieg der Aktivitäten der ∝-Gly-P-DH,der LDH und der G-6-P-DH im druckbelasteten und insuffizienten Meerschweinchenherzen nachweisen,also gerade derjenigen Enzyme,die auch bei unseren Versuchen im nicht infarzierten Teil des IH eine Verstärkung aufwiesen (HOCHREIN,NAGANO und WOLLHEIM,1962;HOCHREIN und NAGANO,1963;NAGANO und HOCHREIN, 1963;HOCHREIN,1964;HOCHREIN,1965).

Eine nähere Erörterung der Ursachen für die festgestellten histochemischen Veränderungen möchten wir vorerst nicht vornehmen,da bei unserer Versuchsanordnung nicht entschieden werden kann,ob die Änderungen des Glykogengehaltes und der Enzymreaktionen durch eine Herzinsuffizienz,durch histiotoxisch wirksame Abbauprodukte aus dem Infarktbereich oder sekundär durch eine Kreislaufinsuffizienz bedingt waren. Ausserdem könnten die erhöhten Enzymaktivitäten im nicht

infarzierten Bereich des IH ein Hinweis für eine beginnende kompensatorische Hypertrophie bzw. für eine erhöhte "funktionelle chemische Anpassung" im Sinne von GEDIGK (GEDIGK und FISCHER,196o) sein,da der nicht infarzierte Teil die Arbeit des für die Förderleistung des Herzens ausgefallenen Infarktgebietes mit übernehmen muss.

Schliesslich könnte man sich fragen,ob der Glykogenanstieg bis zur 1o.Stunde mit einer Störung der ersten Glykolysestufen bei intakter Glykogensynthese in Beziehung steht. Der spätere Glykogenabfall wäre dann vielleicht Ausdruck einer gesteigerten Glykolyse,wofür die Aktivitätserhöhung der ∝-Gly-P-DH und der LDH sprechen könnte.Auch die Aktivitätssteigerung der G-6-P-DH kann als zusätzliche Möglichkeit des Glucoseabbaus angesehen werden.

Zusammenfassung:

An Rattenherzen mit experimentell erzeugten Myokardinfarkten wurden vergleichende histologische und histochemische Untersuchungen an dem nicht infarzierten Myokardanteil im Zeitraum von 1 Stunde bis zu 6 Tagen vorgenommen.Dabei wurden folgende Befunde erhoben:

1) Der Glykogengehalt stieg im nicht infarzierten Teil des Infarktherzens in den ersten 1o Stunden an,fiel dann stark ab und erreichte nach 5 und 6 Tagen wieder das Niveau des Kontrollherzens.

2) Zur Zeit des Glykogengipfels trat eine Aktivitätssteigerung der im Cytoplasma lokalisierten Coenzym-abhängigen Dehydrogenasen,d.h. der ∝-Glycerophosphatdehydrogenase (nach 8 Stunden),sowie der Lactatdehydrogenase und der Glucose-6-phosphatdehydrogenase (nach 1o Stunden) auf,die auch nach dem Abfall des Glykogens unter die Norm fortbestand.

3) Der p_H-Wert lag zu allen Zeiten im nicht infarzierten Teil des Infarktherzens unter dem des Kontrollherzens.

4) Zwischen dem zeitlichen Ablauf des p_H einerseits und dem Glykogengehalt bzw. der Erhöhung der Enzymaktivitäten andererseits ergaben sich keine Beziehungen.

5) Veränderungen der Succinodehydrogenase und der Cytochromoxydase wurden nicht festgestellt,sodass sich also keine Anhaltspunkte für eine Störung der Mitochondrienfunktion im nicht infarzierten Teil des Infarktherzens ergaben.

6) Die Muskelmyosin-ATP-ase zeigte keine Unterschiede im Vergleich zum Kontrollherzen.

Tabelle I

Infarktdauer	PAS			∝-Gly-P-DH			LDH			G-6-P-DH		
	I	KH	NI	I	KH	NI	I	KH	NI	I	KH	NI
1 h	++/+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
9o Min	+	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
2 h	+	++	+++	++	++	++	++/+	++	++	++	++	++
4 h	+/o	++	++	++	++	++	++/+	++	++	++	++	++
6 h	o	++	+++	++/+	++	++	++/+	++	++	++/+	++	++
8 h	o	++	++++	++/+	++	+++	++/+	++	++	+	++	++
1oh	o	++	++++	+	++	++++	++/+	++	+++	+	++	+++
12h	o	++	+++	+/o	++	++++	+	++	++++	+	++	++++
24h	+/o	++	++	o	++	+++	+	++	+++	+	++	++++
2 d	+	++	+/o	o	++	+++	+	++	++	+	++	+++
3 d	++	++	+/o	o	++	++++	o	++	+++	o	++	++++
4 d	++	++	+/o	o	++	+++	o	++	++	o	++	++++
5 d	++	++	+/++	o	++	+++	o	++	+++	o	++	++++
6 d	++	++	++	o	++	++	o	++	+++	o	++	++

I-Infarktgebiet
KH=Kontrollherz
NI=Nicht infarzierter Myokardanteil

Reaktionsausfall:
o = negativ
+≠o = sehr stark abgeschwächt
+ = erheblich abgeschwächt
+/++ = gering abgeschwächt
++ = normal stark
+++ = erheblich verstärkt
++++ = sehr stark verstärkt

Tabelle II

Infarktdauer	SDH			Cyt-ox			Alk.Phos.			ATP-ase		
	I	KH	NI	I	KH	NI	I	KH	NI	I	KH	NI
1 h	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
9o Min	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
2 h	++/+	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
4 h	++/+	++	++	++	++	++	++/+	++	++	++/+	++	++
6 h	++/+	++	++	++	++	++	++/+	++	++	+	++	++
8 h	+	++	++	++	++	++	++/+	++	++	+	++	++
1oh	+	++	++	++/+	++	++	+	++	++	+	++	++
12h	+	++	++	++/+	++	++	+/o	++	++	+	++	++
24h	o	++	++	+	++	++	+/o	++	++	+	++	++
2 d	o	++	++	+	++	++	o	++	++	o	++	++
3 d	o	++	++	o	++	++	o	++	++	o	++	++
4 d	o	++	++	o	++	++	o	++	++	o	++	++
5 d	o	++	++	o	++	++	o	++	++	o	++	++
6 d	o	++	++	o	++	++	o	++	++	o	++	++

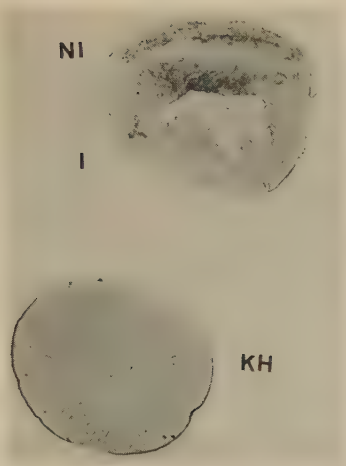

Abb.1:R 52,1o6: PAS-Reaktion,1o Stunden Infarktdauer.Sehr starke Farbsteigerung in dem grössten Teil des nicht infarzierten Bereiches des Infarktherzens.

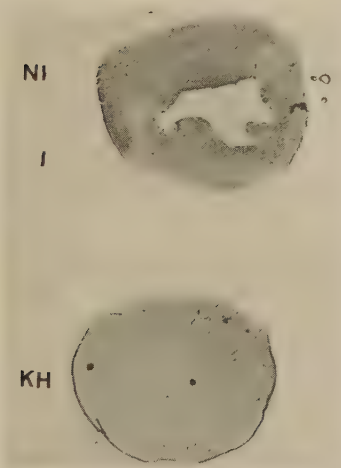

Abb.2:R 52,1o7:α-Gly-P-DH,1o Stunden Infarktdauer.Sehr starke Farbintensität im nicht infarzierten Teil des IH im Vergleich zum KH.

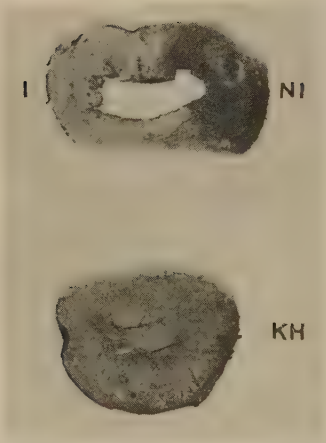

Abb.3:R 5o,8o: LDH,1o Stunden Infarktdauer. Erhebliche Intensitätssteigerung im nicht infarzierten Teil des IH verglichen mit dem KH.

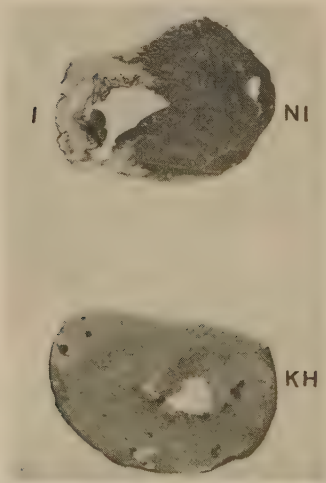

Abb.4:R 51,51: LDH,5 Tage Infarktdauer.Erheblich stärkere Reaktion im nicht infarzierten Teil des IH gegenüber dem KH.

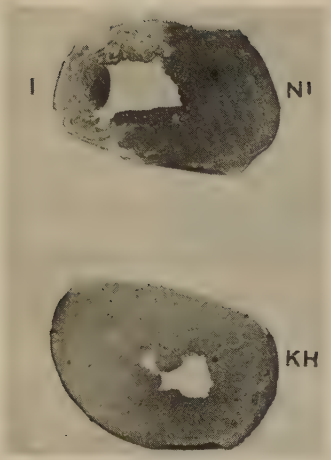

Abb.5:R 51,69: G-6-P-DH,5 Tage Infarktdauer. Sehr starke Farbintensität der G-6-P-DH-Reaktion im nicht infarzierten Gebiet.

Literatur

BAJUS,E.,G.JASMIN: Histochemical studies on the myocardium following experimental interference with coronary circulation in the rat.I.Occlusion of coronary artery.
Acta histochem.18,222-237,1964

BARKA,T.,P.J.ANDERSON: Histochemistry,Theory,Practice and Bibliography,S.314
Harper & Row,New York,Evanston and London 1963

BING,R.J.: Der Myokardstoffwechsel.
Kli.Wschr.34,1-7,1956

BING,R.J.: Neuere Erkenntnisse auf dem Gebiete des Herzmuskelstoffwechsels.
In:Struktur und Stoffwechsel des Herzens S.31-5o,hrsg.von HAUSS,W.H.,H.LOSSE.
Thieme,Stuttgart 1959

BING,R.J.: Metabolic activity of the intact heart.
Am.J.Med.3o,679-691,1961

BING,R.J.,A.SIEGEL,A.VITALE,F.M.BALBONI,E.SPARKS,M.TAESCHLER, M.KLAPPER,S.EDWARDS: Metabolic studies on the human heart in vivo.I.Studies on carbohydrate metabolism of the human heart.
Am.J.Med.15,284-296,1953

BLOOM,W.I.: Glycogenolysis in the anoxic heart.
Am.J.Physiol.186,518-52o,1956

BLOUNT,D.H.,D.K.MEYER: Effects of cardiac work on glycogenfraction of the heart.
Am.J.Physiol.197,1o13-1o16,1959

BÜCHER,TH.,M.KLINGENBERG: Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation.
Angew. Chem.7o,552-57o,1958

BÜCHNER,F.: Über Angina pectoris.
Kli.Wschr.11,1737-1739,1932

BÜCHNER,F.: Relative Durchblutungsnot des Herzmuskels Akute Koronarinsuffizienz.
Dtsch.Med.Wschr.82,1o37-1o42,1957

CHAIN,H.,W.ASSMANN: Fermentgeschehen bei koronariellen Durchblutungsstörungen.
Verh.Dtsch.Ges.Path.43,169-196,1959

DEANE,H.W.,R.J.BARRNETT,A.M.SELIGMAN: Histochemische Methoden zum Nachweis der Enzymaktivität. In:Handbuch der Histochemie,Bd.VII/I, 1.Teil,hrsg.von GRAUMANN,W.,K.NEUMANN. Gustav Fischer,Stuttgart 1960
a) S.64
b) S.43

DITTRICH,H.: Untersuchungen über den Kalium-,Natrium- und Wassergehalt an Leichenherzen bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Beitr.path.Anat.121,426-436,1959

DRUCKEREY,H.: Die Stoffwechselvorgänge im Gewebe unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Dtsch.Med.Wschr.69,619-624,1943

DUSPIVA,F.,D.GOHL: Der Energiestoffwechsel des hypertrophierten Herzmuskels im Tierexperiment. Beitr.path.Anat.121,124-144,1959

FARBER,E.,W.H.STERNBERG,C.E.DUNLAP: Histochemical localization of specific oxidative enzymes.I.Tetrazolium-stain for diphosphopyridine nucleotide diaphorase and triphosphopyridine nucleotide diaphorase. J.Histochem.Cytochem.4,254-265,1956

FARBER,E.,W.H.STERNBERG,C.E.DUNLAP: Histochemical localization of specific oxidative enzymes. III.Evaluation studies of tetrazolium staining methods for diphosphopyridine nucleotide diaphorase,triphosphopyridine nucleotide diaphorase and the succinodehydrogenase system. J.Histochem.Cytochem.4,284-294,1956

GEDIGK,P.: Histochemische Darstellung von Kohlenhydraten. Kli.Wschr.3o,1o57-1o65,1952

GEDIGK ,P.,R.Fischer:Über die Anpassung der Enzymaktivität von Histiozyten an funktionelle Leistungen. Kli.Wschr.38,8o6-8o9,196o

GEDIGK,P.,V.TOTOVIĆ:Biologische Strukturen.I.Histochemische Methoden. In:Biochemisches Taschenbuch,Bd.II,437-494,hrsg.von RAUEN,H.M.,Springer,Berlin,Göttingen,Heidelberg,New York 1964

GREEN,D.E.,R.F.GOLDBERGER: Pathways of metabolism in heart muscle.
Am.J.Med.3o,666-678,1961

GROLL,H.: Kernschwund und Protoplasmagerinnung bei der Koagulationsnekrose.
Virchows Arch.path,Anat.316,384-419,1949

HAUSS,W.H.: Akuter Herztod beim Myokardinfarkt.
Verh.Dtsch.Ges.Kreisl.Forsch.3o.Tgg. 153-168,1964

HECHT,A.: Fermenthistochemische Frühveränderungen beim experimentellen Herzinfarkt.
Virchows Arch.path.Anat.337,414-424, 1964

HECHT,A.: Fermenthistochemische Befunde am Granulationsgewebe des experimentellen Herzinfarktes.
Virchows Arch.path.Anat.338,5-15,1964

HECHT,A.,G.KORB,H.DAVID: Vergleichende histochemische,fluorescenzmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frühdiagnose des Herzinfarktes der Ratte.
Virchows Arch.path.Anat.334,267-284, 1961

HEIMBURGER,R.F.: Injection into pericardial sac and ligation of coronary artery in the rat.
A.M.A.Arch.Surg.52,677-689,1946

HESS,R.,D.G.SCARPELLI,A.G.E.PEARSE: The histochemical localization of oxidative enzymes.II.Pyridine nucleotide-linked dehydrogenases.
J.biophys.biochem.Cytol.42,753-76o,1958

HIMWICH,H.E.,W.GOLDFARBER,L.H.NAHUM: Changes of the carbohydrate metabolism of the heart following coronary occlusion.
Am.J.Physiol.1o9,4o3-4o8,1934

HOCHREIN,H.: Der praeinsuffiziente Myokardstoffwechsel.
In:Herzinsuffizienz,Hämodynamik und Stoffwechsel,S.26o-27o,hrsg.von WOLLHEIM,E., K.W.SCHNEIDER,Thieme,Stuttgart 1964

HOCHREIN,H.: Herzinsuffizienz und Myokardstoffwechsel Habilitationsschrift Würzburg,Editio Cantor,Aulendorf 1965

HOCHREIN,H.,M.NAGANO,E.WOLLHEIM: Intracellular myocardial energy,enzyme and electrolyte metabolism in experimental heart failure. Proc.IV.World Congr.Cardiol.Mexico 1962, Vol.V,p 23o

HOCHREIN,H.,M.NAGANO: Elektrolytkonzentrationen und Enzymaktivitäten im Myokard in Abhängigkeit von der Druckbelastung des Herzens. Verh.dtsch.Ges.Kreisl.Forsch.28,454,1963

HORT,W.,S.DA CANALIS: Untersuchungen an Rattenherzen mit Dauerligatur der linken Kranzarterie unter besonderer Berücksichtigung der Infarktgrösse. Virchows Arch path.Anat.339,53-6o,1965

JENNINGS,R.B.,J.P.KALTENBACH,G.W.SMETTERS: Enzymatic changes in acute myocardial ischemic injury.Glutamic oxalacetic transaminate,lactic dehydrogenase and succinic dehydrogenase. Arch.Path.64,1o-16,1957

JENNINGS,R.B.,H.M.SOMMERS,G.A.SMYTH,H.A.FLACK,H!LINN: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch.Path.7o,68-78,196o

JOHNS,T.N.P.,B.J.OLSON: Experimental myocardial infarction: A method of coronary occlusion in small animals. Ann.Surg.14o,675-682,1954

KALTENBACH,J.P.,R.B.JENNINGS: Metabolism of ischemic cardiac muscle. Circul.Res.8,2o7-213,196o

KARLSON,P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie.5.Auflage, S.282,Thieme,Stuttgart 1966

KAUFMAN,N.,T.L.GAVAN,R.W.HILL: Experimental myocardial infarction in the rat. Arch.Path.67,482-488,1959

KLIONSKY,B.: Myocardial ischemia and early infarction, a histochemical study. Am.J.Path.36,575-591,196o

KORB,G.: Morphologische Untersuchungen an experimentellen Herzmuskelnekrosen. Habilitationsschrift,Marburg 1964

KORB,G.,G.KNORR: Vergleichende licht- und fluorescenzmikroskopische Untersuchungen frischer Herzmuskelschäden beim Menschen.
Virchows Arch.path.Anat.335,159-164,1962

KORB,G.,A.KRUG,H.BECHTELSHEIMER: Fluorochromierungsstudien zur Darstellung der normalen und gestörten Herzmuskeldurchblutung in Schnittpräparaten.
Beitr.path.Anat.131,281-289,1965

KORB,G.,V.TOTOVIĆ: Licht- und fluorescenzmikroskopische Befunde am Herzmuskel nach einer akuten, kurzfristigen Coronarinsuffizienz.
Virchows Arch.path.Anat.336,475-484,1963

KRUG,A.: Der Frühnachweis des Herzinfarktes durch Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Herzmuskel mit Indicatorpapier.
Virchows Arch.path.Anat.338,339-341,1965

LAMPRECHT,W.,T.HOCKERTS: Die Energieverhältnisse des suffizienten und insuffizienten Herzens.
In:Struktur und Stoffwechsel des Herzens, S.75-1oo,hrsg.von HAUSS,W.H.,H.LOSSE, Thieme,Stuttgart 1959

LEUTHARDT,F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Walter de Gruyter,Berlin 1961
a) S.292
b) S.651

LINZBACH,A.J.: Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen.
Virchows Arch.path.Anat.314,534,1947

LINZBACH,A.J.: Die pathologische Anatomie der Herzinsuffizienz.
In: Handbuch d.Inn.Med.Bd.IX/I,S.7o6-8oo, hrsg.von BERGMANN,G.v.,W.FREY,H.SCHWIEGK. Springer,Berlin,Göttingen,Heidelberg 196o

MEISTER,H.,H.-J.SCHUMANN: Untersuchungen über den Calcium- und Magnesiumgehalt an Leichenherzen bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt.
Beitr.path.Anat.126,468-477,1962

MERRICK,A.W.: Experimental coronary occlusion in dogs and its effect upon the cardiac glycogen fraction.
Circul.Res.5,435-438,1957

MERRICK,A.W.,D.K.MEYER: Glycogen fractions of cardiac muscle in the normal and anoxic heart. Am.J.Physiol.177,441-443,1954

MÜLLER,E.: Der Zelltod. In:Handbuch d.Allg.Path.Bd.II/1,S.613-679,hrsg.von BÜCHNER,F.,E.LETTERER,F. ROULET.Springer,Berlin,Göttingen,Heidelberg 1955

NAGANO,M.,H.HOCHREIN: Enzymatische Störungen im Myokard bei Belastung und Insuffizienz des Herzens. Kli.Wschr.41,792-799,1963

NOVIKOFF,A.B.: Electron transport enzymes:Biochemical and tetrazolium staining studies. In:1st International Congf.Histochemistry and Cytochemistry,Paris,1960,S.465-481, Pergamon Press,New York 1963

PEARSE,A.G.E.: Histochemistry.Theoretical and Applied. 2.ed.,Churchill,London 1960
a) S.910 und S.585
b) S.515
c) S.554
d) S.911/912
e) S.385
f) S.868
g) S.877

RUDOLPH,G.: Der histochemische Nachweis dehydrogenasehaltiger Sarkosomen(Mitochondrien) in der Herz-,Skelet- und glatten Muskulatur. Untersuchungen mit den Fermenten DPN-Diaphorase,TPN-Diaphorase und succinodehydrogenase. Acta histochem.12,48-68,1961

RUDOLPH,G.: Histochemie der Glucose-6-phosphatdehydrogenase im Rahmen des Pentosephosphatcyclus. Acta histochem.Supp.Bd.4,90-102,1964

RUDOLPH,G.,H.J.KLEIN: Histochemische Darstellung und Verteilung der Glucose-6-phosphatdehydrogenase in normalen Rattenorganen. Histochemie 4,238-251,1964

SCARPELLI,D.G.,R.HESS,A.G.E.PEARSE: The cytochemical localization of oxidative enzymes:I.Diphosphopyridine nucleotide diaphorase and triphosphopyridine nucleotide diaphorase. J.biophys.biochem.Cytol.42,747-751, 1958

SCHLESINGER,M.J.,L.REINER: Focal myocytolysis of the heart. Am.J.Path.31,443-459,1955

SCHUMANN,H.: Der Muskelstoffwechsel des hypertrophen und des insuffizienten Herzens. Ärztl.Forsch.5,5o1-5o8,1951

SHNITKA,T.K.,M.M.NACHLAS: Histochemical alterations in ischemic heart muscle and early myocardial infarction. Am.J.Path.42,5o7-527,1963

TICE,L.W.,R.J.BARRNETT: Fine structural localization of adenosintriphosphatase activity in heart muscle myofibrils. J.Cell.Biol.15,4o1-416,1962

WACHSTEIN,M.,E.MEISEL: Succinic dehydrogenase activity in myocardial infarction and in induced myocardial necrosis. Am.J.Path.31,353-365,1955

WARTMAN,W.B.,R.B.JENNINGS,H.O.YOKOYAMA,G.F.CLABAUGH: Fetty change of the myocardium in early experimental infarction. Arch.Path.62,318-323,1956

WITTELS,B.,L.REINER: Histochemical observation on glycogen in the human myocardium. Am.J.Path.36,55-75,196o

WITTELS,B.,L.REINER,H.A.FRANK: Influence of anoxia and muscular contraction upon myocardial glycogen in the rat. Arch.Path.68,5o1-5o7,1959

YOKOYAMA,H.O.,R.B.JENNINGS,G.F.CLABAUGH,W.B.WARTMAN: Histochemical studies of early experimental myocardial infarction. Arch.Path.59,347-354,1955

Herrn Professor Dr.med.P.Gedigk danke ich für die Überlassung des Themas und für die Arbeitsmöglichkeit im Pathologischen Institut der Philipps-Universität Marburg.

Herrn Dr.med.H.Bechtelsheimer bin ich für Anregungen und die kritische Durchsicht der Arbeit dankbar.

Herrn Priv.-Doz.Dr.med.G.Korb danke ich für wertvolle Ratschläge.

Lebenslauf

Am 23.1.1941 wurde ich in Tilsit als Sohn des Pfarrers Heinz Zimmer geboren.Die Schulausbildung erfolgte auf der Volksschule in Sickershausen und Kitzingen/Main,dem Gymnasium in Kitzingen und dem Staatlich-Städtischen Gymnasium in Bielefeld.Dort legte ich 1960 das Abitur ab und studierte anschliessend Medizin.Sechs Semester verbrachte ich in Marburg,je ein Semester in Tübingen und Berlin.Zum 9.Semester kam ich wieder nach Marburg und begann die Doktorarbeit am Pathologischen Institut.Im Februar 1966 schloss ich das Staatsexamen ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich am Pathologischen Institut der Universität Marburg,auf der chirurgischen Abteilung des Andreaskrankenhauses in Schloss Neuhaus,an der Landesfrauenklinik in Paderborn,an der I.Medizinischen Universitätsklinik in Kiel und am Physiologischen Institut in Hamburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren in Tübingen die Herren Professoren Bock,Betke,Dick,Probst,Schulte und Schwarz;

in Berlin die Herren Professoren Bücherl,Franke,Lax,Masshoff,Freiherr v.Kress und Schmid;

in Marburg die Herren Professoren Braun-Falco,Exner,Gedigk, Hartmann,Heuser,Hornung,Huber,Jacob,Linneweh,Mann,Martini, du Mesnil de Rochemont,Sauer,Schleyer,Schmid,Schölmerich, Schwaiger,Siegert,Siess,Straub und Würterle.